



Kajetany, dn. 29.10.2018 r.

21/INZ/18

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. med. Joanny Krajewskiej
pt.: „**Badania nad obrazem klinicznym i jakością życia pacjentów z układowym
zapaleniem naczyń z objawami otolaryngologicznymi**”

Praca doktorska lek. med. Joanny Krajewskiej została wykonana pod kierownictwem Pana Prof. dr hab. med. Tomasza Kręcickiego w Katedrze i Klinice Otolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Rozprawa doktorska oparta jest o cykl powiązanych ze sobą tematycznie publikacji. Elementy redakcyjne takie jak czcionka, marginesy, styl pracy, oznaczenie tabel i inne elementy związane z układem pozwalają w sposób przejrzysty zapoznać się z treścią pracy. Dwie pierwsze prace mają charakter badawczy, a trzecia pogładowy.

1. „*Clinical characteristics of patients with granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis in ENT practice: a comparative analysis*” opublikowana w czasopiśmie „Acta Otorhinolaryngologica Italica”, wsp. Impact Factor – 1.196, punktacja MNiSW – 25;
2. „*Health-related quality of life in patients with small vessel vasculitis*” opublikowana w czasopiśmie „Nefrologia i Dializoterapia Polska”, punktacja MNiSW – 5;
3. „*Granulomatosis With Polyangiitis in Otolaryngologist Practice: A Review of Current Knowledge*” opublikowana w czasopiśmie „Clinical and Experimental Otorhinolaryngology”, wsp. IF – 1.149, punktacja MNiSW – 15.

Dwie z wyżej wymienionych prac zostały opublikowane w czasopismach zagranicznych o uznanej renomie, posiadających wskaźnik Impact Factor, wynoszącym sumarycznie 2,345. Łączna punktacja według MNiSW, uzupełniona o publikację w polskim czasopiśmie, wynosi 40 punktów.

Pierwsza praca „**Clinical characteristics of patients with granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis in ENT practice: a comparative analysis**”, opublikowana w „Acta Otorhinolaryngologica Italica” (IF – 1.196, punktacja MNiSW – 25), składa się z 11 stron, 3 tabel, jednej ryciny oraz odniesień do 28 pozycji literaturowych o zasięgu międzynarodowym i krajowym. Praca ta zgłoszona została do czasopisma 22 maja 2017 roku, a zaakceptowana do druku już 24 września 2017 roku, co jest bardzo krótkim okresem, jeśli chodzi o to czasopismo. Oznacza to bardzo wysoką ocenę pracy przez recenzentów.

Głównym celem projektu była analiza różnorodności obrazu klinicznego oraz wyników badań dodatkowych w badanej grupie. W pracy zaplanowano wyłonienie najczęstszych odchyłeń w obrazie klinicznym (przede wszystkim rejonu głowy i szyi), badaniach biochemicznych, obrazowych i histopatologicznych w celu ułatwienia procesu diagnostycznego układowego zapalenia naczyń. Badanie zakładało również identyfikację zależności cech antropologicznych oraz profilu serologicznego z manifestacjami klinicznymi.

Kolejnym zaplanowanym w projekcie elementem było wyszczególnienie cech charakterystycznych grupy pacjentów z AAV ze współistniejącymi manifestacjami otolaryngologicznymi oraz z chorobą przebiegającą jedynie z zajęciem górnych dróg oddechowych. Identyfikacja tych chorych jest konieczna podczas wyboru rodzaju oraz siły stosowanego leczenia immunosupresyjnego. Dodatkowo wyodrębniono grupę pacjentów tzw. seronegatywnych, stwarzających szczególne trudności diagnostyczne, dla określenia potencjalnego profilu klinicznego – pomocnego w postawieniu właściwego rozpoznania. Projekt uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu i był przeprowadzony zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej, nie mniej brak jest informacji o numerze i dacie uzyskania.

Do materiału finalnie włączono 64 pacjentów z układowym zapaleniem małych naczyń, w tym 41 pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) oraz 23 pacjentów z mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA), którzy byli hospitalizowani w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu w okresie od stycznia 2016 roku do kwietnia 2017 roku. Pacjentów z układowym zapaleniem naczyń z przeciwciałami ANCA (AAV) zakwalifikowano jako chorujących odpowiednio na GPA lub na MPA zgodnie z aktualnie obowiązującymi klasyfikacjami tj. *American College of Rheumatology (ACR) classification* oraz *the Chapel Hill Consensus Conference (CHCC)*. Stopień zaawansowania choroby u każdego z pacjentów ustalono na podstawie aktualnych rekomendacji *European*

Instytut Narządów Zmysłów Sp. z o.o.

Kajetany, ul. Mokra 1; 05-830 Nadarzyn

NIP: 534-240-98-41 Sąd Rejonowy dla m.st. Warszawy, XIV Wydział Gospodarczy

KRS0000319184

Vasculitis Study Group (EUVAS). W oparciu o powyższe rekomendacje EUVAS pacjentów zaliczono odpowiednio do grupy chorujących na postać zlokalizowaną, wczesną postać układową, postać uogólnioną lub ciężką. Postać zlokalizowana charakteryzowała się zajęciem narządów otorynolaryngologicznych i/lub płuc z towarzyszącym poziomem kreatyniny w surowicy poniżej 120 $\mu\text{mol/l}$ (1.3 mg/dl). Wczesna postać układowa definiowana była jako zajęcie narządów otorynolaryngologicznych i płuc w połączeniu z zajęciem innego dodatkowego narządu i poziomem kreatyniny w surowicy nie przekraczającym 120 $\mu\text{mol/l}$ (1.3 mg/dl). Postać uogólniona obejmowała przypadki zapalenia naczyń w narządach innych niż otorynolaryngologiczne i płuca, z towarzyszącą zagrażającą niewydolnością narządu istotnego do podtrzymania funkcji życiowych oraz poziomem kreatyniny w surowicy mniejszym niż 500 $\mu\text{mol/l}$ (5.5 mg/dl). Postać ciężką definiowano jako zapalenie naczyń w narządach innych niż otorynolaryngologiczne i płuca, z towarzyszącą niewydolnością narządu istotnego do podtrzymania funkcji życiowych oraz poziomem kreatyniny w surowicy ponad 500 $\mu\text{mol/l}$ (5.5 mg/dl).

Manifestacje kliniczne AAV oraz badania laboratoryjne zostały wykonane u każdego z pacjentów podczas hospitalizacji. Pacjenci mieli przeprowadzoną analizę wyników badań krwi, badanie otolaryngologiczne oraz histopatologiczne.

Najważniejsze wnioski z pierwszej pracy, z uwzględnieniem aspektów otolaryngologicznych, były następujące:

- Narządami najczęściej zajęтыми w przebiegu AAV (zarówno GPA i MPA) są dolne drogi oddechowe, narządy głowy i szyi oraz nerki.
- Postać zlokalizowana częściej występuje u pacjentów z GPA niż MPA.
- MPA rozwija się później niż GPA.
- Chorzy z MPA mają większe predyspozycje do zachorowania na ciężką postać AAV.
- Wysiękowe zapalenie ucha środkowego, niedosłuch przewodzeniowy oraz głuchota występowały wyłącznie u pacjentów z GPA.
- Zajęcie narządów otorynolaryngologicznych, dolnych dróg oddechowych oraz układu nerwowego częściej występuje u pacjentów z GPA niż z MPA, natomiast zajęcie nerek, układu pokarmowego, narządu wzroku, skóry i układu sercowo-naczyniowego zdecydowanie częściej u pacjentów z MPA niż z GPA.
- Zajęcie narządów głowy i szyi występuje u większości pacjentów z GPA i u ponad połowy pacjentów z MPA.

- Zajęcie narządów otorynolaryngologicznych jest często pierwszą manifestacją AAV i wielokrotnie poprzedza uogólnienie się choroby.

Druga publikacja „**Health-related quality of life in patients with small vessel vasculitis**” została opublikowana w polskim czasopiśmie „Nefrologia i Dializoterapia Polska” (MNiSW – 5). Publikację złożono do czasopisma 21 maja 2018 roku, a zaakceptowano do druku 12 czerwca 2018 roku. Praca powstała przy wsparciu z grantu Medycznego Uniwersytetu we Wrocławiu o numerze STM.C250.16.025. Publikacja składa się z 8 stron, 6 tabel i 11 rycin. W manuskrypcie odniesiono się do 43 pozycji literaturowych. Celem badania była ocena jakości życia pacjentów z układowym zapaleniem naczyń, wyłonienie czynników w największym stopniu negatywnie wpływających na jakość życia oraz ocena potencjalnych różnic w jakości życia pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń oraz pacjentów z mikroskopowym zapaleniem naczyń. W celu oceny istotności wpływu układowego zapalenia naczyń na jakość życia pacjentów zdecydowano o porównaniu wyników otrzymanych w grupie badanej z wynikami ustalonymi w referencyjnej populacji osób zdrowych oraz z wynikami otrzymanymi w badaniach pacjentów z innymi chorobami o charakterze układowym. Grupa badana składała się z 41 pacjentów z GPA i 20 pacjentów z MPA, w tym 32 kobiet i 29 mężczyzn. Średni wiek pacjentów w trakcie badania wynosił 58 lat (+/-16), natomiast średni wiek w momencie postawienia diagnozy wynosił 51 lata (+/-16). Do projektu włączono wyłącznie pacjentów z aktywną postacią choroby. Do badania włączono pacjentów z układowym zapaleniem naczyń, w tym pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i z mikroskopowym zapaleniem naczyń, którzy byli hospitalizowani w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu w okresie od marca 2016 roku do maja 2017 roku. Pacjentów z AAV zakwalifikowano jako chorujących na GPA lub MPA zgodnie z obowiązującymi klasyfikacjami tj. *American College of Rheumatology classification* oraz *the Chapel Hill Consensus Conference*. Do oceny jakości życia pacjentów wykorzystano kwestionariusz SF-36. Ocena jakości życia z wykorzystaniem zwalidowanego narzędzia jakim jest kwestionariusz SF-36 reprezentuje w sposób obiektywny aktualny wpływ choroby na zdrowie fizyczne i psychiczne pacjenta. Do oceny aktywności choroby wykorzystano skalę *Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS v.3; zakres punktacji 0–63)*.

Uważam, iż do najważniejszych wniosków z pracy należy zaliczyć:

- Jakość życia pacjentów z układowym zapaleniem małych naczyń, w szczególności chorych z wysoką aktywnością choroby, jest znacząco obniżona w porównaniu z populacją osób zdrowych.
- Jakość życia pacjentów z GPA i z MPA nie różni się istotnie.
- Funkcjonowanie w życiu codziennym (RP) jest najbardziej obniżoną komponentą zdrowia fizycznego u pacjentów z AAV.
- Negatywny wpływ na jakość życia chorych z AAV ma przede wszystkim wysoka aktywność choroby wyrażona przy pomocy skali BVAS.
- Dysfunkcja konkretnego narządu nie ma bezpośredniego, determinującego wpływu, jedynie zajęcie narządu wzroku i skóry negatywnie wpływa na jakość życia.
- Jakość życia pacjentów z układową postacią AAV z zajęciem narządów głowy i szyi nie różni się od jakości życia u chorych z postacią układową, ale bez zajęcia narządów tych narządów.
- Czas trwania choroby nie wpływa na zdrowie fizyczne, natomiast wpływa na zdrowie psychiczne. Pacjenci z dłuższym wywiadem chorobowym prezentują lepszą jakość życia.
- Płeć, stadium choroby, rodzaju układowego zapalenia małych naczyń (GPA/MPA), profil serologicznego oraz rodzaj leczenia nie wpływają istotnie na jakość życia
- Jakość życia pacjentów chorujących na AAV jest gorsza niż opisywana u pacjentów z cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek, nadciśnieniem tętniczym i chorobą nowotworową.

Trzecia praca zatytułowana „**Granulomatosis With Polyangiitis in Otolaryngologist Practice: A Review of Current Knowledge**” opublikowana została w koreańskim czasopiśmie „Clinical and Experimental Otorhinolaryngology” (IF – 1.149, punktacja MNiSW – 15). Jest to praca przeglądowa. Składa się ona z 6 stron i zawiera jedną tabelę. Liczba cytowanych w niej publikacji wynosi 51. Publikacja została złożona do czasopisma 6 stycznia 2015 roku, następnie poprawioną wersję przesłano 16 lutego. Ostateczną akceptację pracy uzyskano 23 lutego 2015 roku. Autorka wraz z trzema współautorami przedstawiła przegląd aktualnej wiedzy na temat ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń w praktyce otorinolaryngologa. Praca przedstawia manifestacje kliniczne choroby w rejonie głowy i szyi, metody i trudności diagnostyczne oraz aktualne wytyczne dotyczące leczenia GPA. Do praktycznych i ciekawych aspektów zaliczę fragment o leczeniu dysfunkcji nosa i zatok

powstałych w przebiegu GPA. Autorzy podkreślają, że standardowa terapia farmakologiczna i chirurgiczna często nie przynoszą pożądanych efektów. Podkreśla się znaczenie stosowania diagnostyki mikrobiologicznej materiału pobranego z nosa i stosowanie miejscowej antybiotykoterapii zgodnie z posiewem. Nie zaleca się interwencji chirurgicznej perforacji przegrody nosa z powodu słabej perfuzji naczyń zaopatrujących tę okolice, upośledzonego gojenia ran oraz wysokiego ryzyka infekcji. Podjęcie leczenia chirurgicznego perforacji przegrody nosa, podobnie jak nosa siodełkowatego, można rozważyć w okresie remisji choroby. W zakresie otologii oceniono, że częstość występowania u pacjentów z GPA wynosi 19–61%. Z zajęcie narządu słuchu, w tym ucha zewnętrznego, środkowego i wewnętrznego, może być pierwszym i zarazem jedynym objawem choroby. Ze wszystkich struktur ucha, dysfunkcje w obrębie ucha środkowego spotykane są najczęściej i zwykle przebiegają jako jedno- lub obustronne przewlekłe śluzowe zapalenie ucha z niedosłuchem przewodzeniowym. Najczęściej jest to następstwem zaburzeń drożności trąbki słuchowej Eustachiusza. Przewlekłe zmiany w wyrostku sutkowatym również występują często. Niedowład lub porażenie obwodowe nerwu twarzowego zdarza się rzadko i może być wynikiem destrukcji kości. Z zajęcie ucha wewnętrznego występuje u 5–31% chorych i najczęściej prowadzi do niedosłuchu czuciowo-nerwowego. Potencjalnymi przyczynami niedosłuchu odbiorczego u pacjentów z GPA jest tworzenie kompleksów immunologicznych w obrębie ślimaka, zapalenie naczyń zaopatrującym ślimak czy kompresja nerwu przedsionkowo-ślimakowego. Rzadko natomiast obserwuje się układowe zawroty głowy.

Wysiękowe zapalenie ucha środkowego niereagujące na farmakologiczną terapię GPA może być wskazaniem do założenia drenażu wentylacyjnego jamy bębenkowej. Aparaty słuchowe zaleca się u pacjentów z utratą słuchu lub znacznym niedosłuchem.

W zakresie laryngologicznym autorzy oceniają, że zajęcie krtani czy tchawicy z powstawaniem owrzodzeń czy podgłośniowego zapalenia krtani nie jest częstym obrazem GPA. Podgłośniowe zapalenie krtani obserwuje się u około 10–20% pacjentów, szczególnie w populacji pediatrycznej. Generalnie leczenie chirurgiczne powinno być zarezerwowane jedynie dla pacjentów, którzy nie reagują na farmakoterapię. Do procedur, które znajdują zastosowanie należą: poszerzanie zwężenia podgłośniowego krtani, endoskopowa operacja zatok przynosowych, mastoidektomia, dacryocystostomia, myringotomia i rynoplastyka.

W posumowaniu stwierdzono, że otorynolaryngolog jest niejednokrotnie pierwszym specjalistą, do którego trafia chory z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń. Rozpoznanie GPA powinno być zawsze brane pod uwagę u pacjentów z nawracającymi infekcjami górnych dróg oddechowych, nawracającym ostrym lub przewlekłym wysiękowym

Instytut Narządów Zmysłów Sp. z o.o.

Kajetany, ul. Mokra 1; 05-830 Nadarzyn

NIP: 534-240-98-41 Sąd Rejonowy dla m.st. Warszawy, XIV Wydział Gospodarczy

KRS0000319184

zapaleniem uszu, owrzodzeniami w zakresie jamy ustnej, gardła, krtani a także nieswoistym zapaleniem krtani lub cechami zwężenia krtani.

Uwagi

W publikacjach znajduje się informacja o pozytywnej opinii Komisji Bioetycznej. Jeśli tej opinii nadano jakiś numer to taka informacja powinna zostać umieszczona w pracach. Prawdopodobnie skan decyzji został przesłany do redakcji czasopism.

Ponadto, sugerowałbym, aby w publikacjach formułować wnioski, które odpowiadałyby celom pracy. W pracach w cyklu wszystkie wnioski są prawidłowo określone, ale znajdują się w różnych miejscach w publikacji.

Uważam także, iż w publikacji przeglądowej można byłoby dodać akapit na początku, pokazujący, ile publikacji i jakie były brane pod uwagę, jakie prace były odrzucone, z jakich konkretnie baz korzystano.

Podsumowanie

Rozprawa dotyczy badania nad obrazem klinicznym i jakością życia pacjentów z układowym zapaleniem naczyń z objawami otolaryngologicznymi. Rozprawa, składająca się z trzech publikacji, wskazuje na znaczny zasób wiedzy Autorki w odniesieniu do najważniejszych zagadnień związanych z aspektami diagnostyki i leczenia układowego zapalenia naczyń.

Dwie z publikacji ukazały się w istotnych dla środowiska naukowego czasopismach. Czas recenzji wskazuje, iż recenzenci nie mieli zastrzeżeń do ww. manuskryptów. Układowe zapalenie naczyń to choroba, która wymaga leczenia wielospecjalistycznego i Autorka wykazała tę umiejętność w publikacjach ze specjalistami z Kliniki Urologii oraz Kliniki Nefrologii i Transplantologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. To natomiast pokazuje dojrzałość naukową Autorki cyklu.

Dyskusja, w której Autorka dokładnie omawia uzyskane wyniki wskazuje na bardzo dobrą znajomość piśmiennictwa związanego z tematyką rozprawy, co pozwala Autorce na swobodne poruszanie się w różnych zagadnieniach związanych z tematyką pracy. Część poświęcona wynikom jest obszerna i zawiera wiele statystyk. Pokazuje to na duży wkład Autorki w analizę różnych czynników mogących mieć wpływ na układowe zapalenie naczyń oraz dalej, jaki wpływ mogą mieć te czynniki w dłuższej perspektywie.

Instytut Narządów Zmysłów Sp. z o.o.

Kajetany, ul. Mokra 1; 05-830 Nadarzyn

NIP: 534-240-98-41 Sąd Rejonowy dla m.st. Warszawy, XIV Wydział Gospodarczy

KRS0000319184

Cykl publikacji jest prawidłowo skomponowany. Jedna z prac pokazuje ogólną perspektywę układowego zapalenia naczyń ze szczególnym uwzględnieniem aspektów otolaryngologicznych. Wnioski odpowiadają celom poszczególnych prac. Są przedstawione w sposób czytelny i jasny, nie mniej jednak momentami trzeba ich poszukiwać w dyskusji lub wynikach.

Uwagi nie stwierdzają uchybień, a są raczej sugestią.

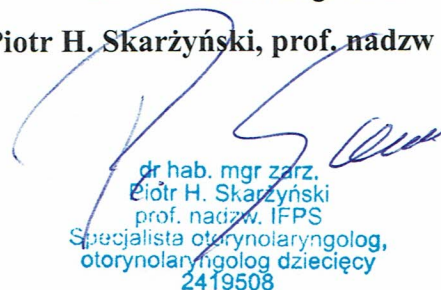
Oceńm recenzowaną rozprawę jako spełniającą w pełni wymogi stawiane pracom doktorskim i wnoszę o dopuszczenie lek. med. Joanny Krajewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Analizując całokształt cyklu, analizę parametryczną, umiejętność współpracy z różnymi jednostkami naukowymi oraz jakość publikacji wnoszę o wyróżnienie rozprawy doktorskiej opartej o cykl publikacji.

Dyrektor ds. nauki i rozwoju

Dr hab. n med. mgr zarz.

Piotr H. Skarżyński, prof. nadzw IFPS



dr hab. mgr zarz.
Piotr H. Skarżyński
prof. nadzw. IFPS
Specjalista otorynolaryngolog,
otorynolaryngolog dziecięcy
2419508

Instytut Narządów Zmysłów Sp. z o.o.

Kajetany, ul. Mokra 1; 05-830 Nadarzyn

NIP: 534-240-98-41 Sąd Rejonowy dla m.st. Warszawy, XIV Wydział Gospodarczy

KRS0000319184